

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-81392

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 3 月 26 日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	片内整理番号	P I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/32	D			
	Z			
9/32				
C 0 8 F 220/14	MMC	8619-4 J		
C 0 8 L 33/06	LHR			
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁)				

(21) 出願番号 特願平7-222097

(22) 出願日 平成 7 年 (1995) 8 月 30 日

(31) 優先権主張番号 G 9 4 1 4 0 6 6 . 9

(32) 優先日 1994 年 8 月 31 日

(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 390009128

レーム ゲゼルシャフト ミット ベシユ
レンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国ダルムシュタット キル
シエンアレー 17-21

(72) 発明者 クラウス レーマン

ドイツ連邦共和国 ロスドルフ ブリュン
ナースヴェーク 12

(72) 発明者 トーマス ズュフケ

ドイツ連邦共和国 ロスドルフ アン デ
ア フックセンヒュッテ 27

(74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外 2 名)

(54) 【発明の名称】 薬剤形状物用被覆剤及び結合剤及び薬剤形状物

(57) 【要約】

【課題】 作用物質の放出を p H 6 . 5 ~ 7 から可能に
しかつ p H 7 . 5 で達成する薬剤形状物用被覆剤及び結
合剤の製造。

【解決手段】 1 個のカルボキシル基を有するエチレン
系不飽和のラジカル重合性モノマー及びこのようなモノ
マーのアルキルエステルから成るコポリマーを含有する
薬剤形状物用被覆剤及び結合剤において、該コポリマー
が

A) メタクリル酸 1 0 ~ 2 5 重量%

B) メチルアクリレート 4 0 ~ 7 0 重量%

C) メチルメタクリレート 2 0 ~ 4 0 重量%

から構成されている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 1個のカルボキシル基を有するエチレン系不飽和のラジカル重合性モノマー及びこのようなモノマーのアルキルエステルから成るコポリマーを含有する薬剤形状物被覆剤及び結合剤において、該コポリマーが

- A) メタクリル酸10～25重量%
- B) メチルアクリレート40～70重量%
- C) メチルメタクリレート20～40重量%

から構成されていることを特徴とする、薬剤形状物被覆剤及び結合剤。

【請求項2】 コポリマーの80重量%より多くが成分A、B及びCから構成されている、請求項1記載の薬剤形状物被覆剤及び結合剤。

【請求項3】 コポリマーがラテックスとして水相中に分散されている、請求項1又は2記載の薬剤形状物被覆剤及び結合剤。

【請求項4】 請求項1又は2記載のコポリマーから成る被覆剤及び／又は結合剤を含有する薬剤形状物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、1個のカルボキシル基を有するエチレン系不飽和のラジカル重合性モノマー及びこのようなモノマーのアルキルエステルから成り、好ましくはラテックスとして水相中に分散されているコポリマーを含有する薬剤形状物被覆剤及び結合剤ならびにこれを用いて製造された薬剤形状物 (Arzneiformen) に関する。

【0002】

【従来の技術】ドイツ国特許第2135073号明細書からは、前記組成を有し、水性分散液の形の薬剤形状物被覆剤が公知である。該被覆剤は、一般にメタクリル酸50重量%及びメチルー又はエチルアクリレート50重量%から構成されている乳化重合体を含有している。この種の結合剤は商品名EUDRAGIT L30D (Darmstadt in Roehm GmbHの商標)で経済的重要性を獲得した。

【0003】このような被覆剤から製造された薬剤被覆は、胃液の酸性環境中で不溶である。この被覆は5.5以上のpH値の腸液中で初めて溶解し、次に作用物質を含有する心部を放出して溶解する。異なる作用物質に関しては異なる放出特性が所望されている。かなり多くの薬剤形状物は約5～6のpH値の十二指腸又は腸上部に薬剤形状物が入った直後に作用物質を放出すべきであり、他の薬剤形状物は約6～7.5のpH値の結腸までの腸下部で初めて放出される。この目的のために、種々の放出pH値に関する被覆剤の十分に広いパレット (Palette) が、前記の腸部分における作用物質の放出を制御するために所望されている。

【0004】試験管内における薬剤被覆の放出特性は、

USPによれば通常人工胃液 (0.1nHCL) 及び人工腸液 (pH6.8) を用いてテストされる。腸部分における段階的溶解を理解するためには、水溶性含有物質の薬剤形状物からの放出速度を人工胃液において先ず2時間以内に測定し、次に緩衝液中で測定しかつpH5.0から始めて60分毎に交換し、この際pH値を段階的にその都度0.5ずつ高めるのが有利であると判明した。

【0005】ヨーロッパ特許第152038号明細書からは、7～7.5のpH値を有する薬剤型の製造も許す水性被覆剤が既に公知である。しかしこのためには、少なくとも2種類の被覆剤分散液を混合する必要がある、これらのうち1種類はpHの制御を担当しており、他のものは弾性の調節を受け持っている。しかしこの中性重合体成分は腸液中では不溶であり、所望のpH値がすでに達成されていても、しばしば不所望の溶解の遅延がもたらされる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、水性分散液の形で使用することができかつ比較的下方の腸部分又は結腸で溶解しかつ前記試験方法の際に被覆された薬剤形状物からの作用物質の放出をpH6.5～7.0から初めて許し、遅くともpH7.5で放出を120分以内に達成させる被覆を与える被覆剤を製造することである。この場合公知の水性被覆剤の有利な使用特性は保存されていることが要求される。すなわち乳化重合体に対して10重量%以下の可塑剤を含有する被覆の乾燥の際に皮膜形成が30℃未満で行われるべきである。

【0007】前記課題は、メタクリル酸及びエチルアクリレート (50:50の割合) から成るコポリマーを基剤とする市販の被覆剤から出発して、コポリマー中のメタクリル酸分の低減によって解決することはできなかった。つまりメタクリル酸の低減によっては溶解の時間的遅延、従って放出曲線の比較的平坦な経過しか得られず、放出開始時のpH値の上昇は達成されない。放出は僅か10%のメタクリル酸含量でもpH5～6で始まる。また被覆の親水性を下げるコモノマー、すなわちアクリル酸又はメタクリル酸のブチルーまたは2-エチルヘキシルエステルの使用も成功しなかった、それというのもこの場合にも溶解が遅延されるに過ぎず、溶解開始はより高いpH値に移動されないからである。

【0008】

【課題を解決するための手段】前記課題は、1個のカルボキシル基を有するエチレン系不飽和のラジカル重合性モノマー及びこのようなモノマーのアルキルエステルから成るコポリマーを含有する薬剤形状物被覆剤及び結合剤において、該コポリマーが

- A) メタクリル酸10～25重量%
- B) メチルアクリレート40～70重量%
- C) メチルメタクリレート20～40重量%

から構成されている場合に、前記薬剤形状物用被覆剤及び結合剤によって解決されることが判明した。

【0009】意外にも、USPによるテストにより胃液耐性である前記組成の被覆を有する薬剤形状物は、pH 6、8ではまだ実際に作用物質を放出しないけれども、pH 7.5ではすでに完全な放出が達成される。本発明*

	B 1	B 2	B 4
メチルアクリレート	60	65	70
メチルメタクリレート	25	25	20
メタクリル酸	15	10	10

の3種の本発明の被覆剤(B 1、B 2、B 4は例1、例2及び例4に相応する)に関する溶解曲線を、次の組成※

	A	V 1	V 2	V 3	V 4
メチルアクリレート	—	50	—	—	—
エチルアクリレート	—	—	50	65	70
メチルメタクリレート	50	20	20	—	—
メタクリル酸	50	30	30	35	30

を有する5種の被覆剤(A、V 1～V 4)に関する溶解曲線を比較してある。Aは市販製品EUDRAGIT L 100である。V 1の製造は例3に記載してある。V 2、V 3及びV 4は同様にして乳化重合によって製造された。V 2、V 3及びV 4の曲線は殆ど重なっており、図1ではV 2と一緒に表わしてある。本発明の被覆剤B 1、B 2及びB 4における、より高いpH値に移動された、有利には急傾斜の曲線経過は予想することはできなかった。pH 7.5を超えると被覆の完全な溶解が達成される。

【0011】他の利点は被覆膜の高い弾性及び伸長性にあり、これらの特性は比較的少量の硬化性モノマー成分、すなわちメチルメタクリレート及びメタクリル酸に基いている。もっとも、ホモポリマーとしてのすべてのアルキルアクリレートのうちで最大のポリマー硬さを与えるメチルアクリレートによってのみ実際の諸要求を満足させる伸長性が得られることは意外であった。これにより、一般には10重量%未満の可塑剤量でやっているし又は全く可塑剤なしでもすませる。これによって多量の可塑剤を使用する場合に常に発生する製造技術的欠点が回避される。

【0012】本発明によって、種々のpH値での放出曲線を有する被覆剤の生薬的パレット(galenische Palette)における空白が埋められる。従来はpH 5.5～6.5からの放出開始の被覆剤は使用されていたけれども、pH 7からの放出開始は満足には達成できなかった。

【0013】被覆剤の製造：本発明の被覆剤は、自体公知の方法で、例えばドイツ国特許第2 135 073号明細書に記載された方法により、好ましくはアニオン乳化剤の存在で水相中でラジカル乳化重合によって製造することができる。

【0014】A、B及びCで表わしたモノマー成分は、

*の被覆の有利な溶解特性は図1から明瞭に判る。このためには薬剤形状物にとって常用の層厚で被覆膜をガラス玉上に施し、アルカリによるpH-スリット滴定(Stat-Titration)によって特定のpH値で溶解するポリマー量を測定した。

【0010】図1では、次の組成(数値は重量%)：

※(重量%)：

一般にはコポリマーの80重量%よりも多く、好ましくは100重量%を形成する。場合により残っている含分は他のアクリル又はメタクリルモノマー、特にアルキルエステル、すなわちエチルアクリレート及びメタクリレート又はブチルアクリレート及びメタクリレートから成っていてよい。分子量は通常の範囲、例えば50,000～300,000ダルトンである。

【0015】コポリマーは、ラジカル重合の慣用の方法によりラジカル形成開始剤及び場合により分子量を調節するための調節剤の存在で塊状、溶液又はエマルジョンで製造することができる。水溶性開始剤及び(好ましくはアニオン)乳化剤の存在で水相中での乳化重合が好ましい。乳化重合体は好ましくは、10～50重量%、特に30～40重量%の水分散液の形で製造されかつ使用される。市販の形では30重量%固体分が好ましい。加工のためにはメタクリル酸単位の部分的中和は不要である。しかし、被覆剤分散液の濃縮が所望されている場合には、濃縮は例えば5又は10mol%までの範囲で可能である。ラテックス粒度の重量平均値は一般には40～100nm、好ましくは50～70nmであり、これは1000mPa・s未満の加工技術的に有利な粘度を保証する。

【0016】最低皮膜形成温度(MFT：DIN 53778による)は大部分の本発明の被覆剤にとっては0～25℃であり、従って室温での加工は可塑剤なしに行うことができる。皮膜の破断点伸び(Reissdehnung)(DIN 53455により測定)は高々10重量%のトリエチルシトレートを含む場合には一般には50%以上である。

【0017】DSC測定法によって測定した、乾燥時に生じる重合体皮膜の軟化温度は、好ましくは40～80℃、特に45～70℃の範囲にある。乳化重合体の温度安定性(熱重量分析によって測定(Tv0.1))は、

一般には200℃を超えており、大抵は200～240℃の範囲にあり、これはカルボキシル基を含有するコポリマーにとっては意外に高い。これによってまた乳化重合体を溶融物から加工することも可能である。代表的な溶融粘度は、例えばMA60%、MMA20%、MAS20%から成る乳化重合体の場合には160℃で8000Pasであり、MA60%、MMA25%、MAS15%から成る乳化重合体の場合には150℃で4000Pasである。(MA=メチルアクリレート、MMA=メチルメタクリレート、MAS=メタクリル酸、数値は重量%)

被覆剤を加工して薬剤形成物にする：新規の被覆剤は、他の公知の水性被覆剤と同様にして、アクリレートベース上で加工することができる。最も慣用なのは、皿糖衣法(Kesseldragierverfahren)又は流動層法(Wirbelschichtverfahren)である。通常の添加物、すなわち可塑剤、顔料、増量剤、増粘剤、消泡剤、保存剤等を常用量で併用することができる。被覆は錠剤、糖衣丸、顆粒又は結晶上で形成することができる。またマトリックス錠剤又は顆粒の形成も可能である。好ましい加工温度は30～60℃の範囲である。適当な皮膜厚さは10～80μmである。

【0018】作用物質放出の機作によれば、被覆膜によるpHの制御を胃腸管におけるばかりでなく、他の体腔、組織、血管及び動植物の生命空間においても利用して、pHの変化に関連してそこで作用物質の放出を行うことができる。例としては血管中にカテーテルで導入されるフィルム、動物薬剤の移植体及び魚飼料に混合されるワクチンが挙げられる。

【0019】同様にして他の水性被覆剤を用いて多層被覆系の被覆を製造することもできる。例えば塩基性又は感水性作用物質を含有する芯に、他の被覆物質、例えばセルロースエーテル、セルロースエステル、陽イオンポリメタクリレート(Roehm GmbH社製EUDRAGIT(登録商標)E100、-RL100、-RS100)から成る分離層を設け、その後本発明の被覆剤を施す。次に同様に、例えば矯味(geschmackskaschierend)作用又は相応の着色-又は光沢作用を有する他の被覆を施すことができる。

【0020】

【実施例】

例1-被覆剤B1

メタクリレート60重量部、メチルメタクリレート25重量部及びメタクリル酸15重量部から成る、乾質30%(ポリマー実質89g)を有する乳化重合体297gを、水238gを加えて希釈した。ラクトース(59.2重量%)、Aerosil(アエロジル)200(0.5重量%)、タルク(3.0重量%)、微結晶セルロースアビスル(Cellulose Avicel

1) pH102(30重量%)、ステアリン酸マグネシウム(0.3重量%)、アミジェル(Amijel)(デンプン)(5.0重量%)及び指示薬としてのメチレンブルー(2.0重量%)から成る、直径7mm、高さ3.3mm及び重量140mgを有する円形で、僅かに湾曲した錠剤心1000gを、直径25cmのたまねぎ形糖衣皿(Dragierkesel)で40rpmの回転下に熱風で30℃に加熱しかつ前記分散液をこの温度で空気圧スプレーガンを用いて1barの圧縮空気中噴霧した。分散液は4g分散液/minの噴霧速度で140min以内に連続的に噴霧された。被覆された錠剤を次に乾燥室で40℃で2時間乾燥し、室条件で一晩中開放的に貯蔵し、その崩壊-及び溶解特性をUSP<711>溶解/装置2(Dissolution/Apparatur 2)(かい)により試験した。被覆された錠剤は人口胃液中で120分間不変であり、胃液の注出後pH5.0の緩衝液中でさらに60分不変であった。pH6.8の緩衝液ではすべての錠剤は40分以内に崩壊した。

【0021】例2-被覆剤B2

例1と同様にして、メチルアクリレート65重量部、メチルメタクリレート25重量部及びメタクリル酸10重量部からなり、乾燥分30%(ポリマー実質89gに相当する)を有する乳化重合体297gにタルク22.3gを加え、水238gで希釈した。加工は例1で記載した条件で例1のように行った。噴霧速度は4.5g/minであり、従って124分の噴霧時間となった。被覆された錠剤を次に例1のようにして乾燥し、試験した。該錠剤は2時間胃液に耐性であり、pH5.0及び6.8の緩衝液中でそれぞれ60分後にも溶解せず、pH7.5の緩衝液中では50分以内にメチレンブルー指示薬の溶解下に崩壊した。

【0022】例3-比較ポリマー

メチルアクリレート50重量部、メチルメタクリレート20重量部及びメタクリル酸30重量部から成る乳化重合体を、可塑剤としてのトリエチルシトレートの添加下に加工した。被覆された錠剤は2時間胃液耐性であり、pH5.0の緩衝液中では60分不変であり、pH6.5の緩衝液中では1時間以内に崩壊した。

【0023】例4-被覆剤B4

作用物質としてのピサコジル(Bisacodyl)4.4重量%を含有する、直径0.8～1.2mmの球形粒子1kg上に、メチルアクリレート70重量部、メチルメタクリレート20重量部及びメタクリル酸10重量部から成る30%乳化重合体417g及び水224g中のグリセロールモノステアレート3.8gのエマルジョンから成る混合物を、Glat GmbH社製の流動層装置GPC、D-79589 Binzenで連続的流動下に噴霧した。噴霧速度は10g/minであった。この際噴霧分散液はホースポンプによって流動層装

置の噴霧ノズルに連続的に移送された。被覆されたペレットを、USP XXII装置2（かい）により胃液耐性及びpH 6.8の緩衝液中での溶解速度を試験した。胃液中で崩壊しないペレットからのピサコシルの放出は2時間後には3%より小さかった。試験液をpH 6.8の緩衝液に換えた後、ペレットは徐々に崩壊し、45分以内に含有している作用物質の99%以上を放出した。*

*【図面の簡単な説明】

【図1】薬剤形状物被覆剤の溶解曲線である。

【符号の説明】

B1、B2、B4 本発明の被覆剤

V1、V2 従来技術の被覆剤

A 市販製品EUDRAGIT L100

【図1】

